

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Bescheinigung

Die Herren Eulalia P l a n a s und  
Pedro G o n z a l e z , beide in Barcelona (Spanien),  
Günther M a i e r h o f e r in 8000 München und  
Gregor C e v c in 8011 Heimstetten haben eine Pa-  
tentanmeldung unter der Bezeichnung

"Mittel zur örtlichen Betäubung"

am 24. August 1990 beim Deutschen Patentamt einge-  
reicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue  
Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patent-  
anmeldung.

Die angeheftete Zusammenfassung, die der Anmeldung  
beizufügen, aber kein Bestandteil der Anmeldung ist,  
stimmt mit dem am 24. August 1990 eingereichten  
Original überein.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig  
die Symbole A 61 K 9/127 und A 61 K 31/685 der Inter-  
nationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 27. November 1991  
Der Präsident des Deutschen Patentamts  
Im Auftrag

Aktenzeichen: P 40 26 834.9

  
R. Konvalin

11.12.91

PATENTANWÄLTE

DR. V. SCHMIED-KOWARZIK · DR. P. WEINHOLD · DR. P. BARZ · MÜNCHEN  
1956 - 1985  
DIPL.-ING. G. DANNENBERG · DR. D. GUDEL · DIPL.-ING. S. SCHUBERT · FRANKFURT

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

SIEGFRIEDSTRASSE 8  
8000 MÜNCHEN 40  
TELEFON: (0 89) 33 50 24  
TELEGRAMME: WIRPATENTE  
TELEX: 5 215 679 PAT D  
FACSIMILE: (0 89) 39 23 33

Wd/Ri/Sz

Eulalia Planas,  
Infanta Carlota 114, 08029 Barcelona

Pedro Gonzalez,  
Str. Calvet 47, 08021 Barcelona

Günther Maierhofer,  
Stöcklstr. 5a , 8000 München 60

Gregor Cevc,  
Gruberstr. 62, 8011 Heimstetten

MITTEL ZUR ÖRTLICHEN BETÄUBUNG

1

# Mittel zur örtlichen Betäubung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein zur topischen Anwendung geeignetes Mittel zur örtlichen Betäubung sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung.

5

Lokalanaesthetika finden in der Medizin, beispielsweise bei der Verabreichung von Injektionen, bei Behandlungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich, oder bei den Eingriffen im Urogenitaltrakt eine breite Anwendung. Das Hauptproblem, das bei der Verabreichung von Lokalanaesthetika auftritt, liegt in der unzureichenden Aufnahme durch Haut und Schleimhäute. Während sich bei der Haut überhaupt keine Absorption und folglich auch kein anaesthetischer Effekt feststellen läßt, kann man bei Schleimhäuten eine schwache Absorption und Aktivität beobachten, die jedoch wegen der konstanten Feuchtigkeit der Schleimhäute nur von kurzer Dauer ist. Besonders wenn das Lokalanaesthetikum wasserlöslich ist, ist die Penetration erschwert.

10

Um den Schwierigkeiten entgegenzuwirken, die mit den Absonderungen der Schleimhäute verbunden sind, ist es häufig notwendig, das Lokalanaesthetikum zusammen mit einem parasympathikolytischen Agens wie Atropin oder einem seiner Derivate zu verabreichen. Dies erhöht jedoch das Risiko unerwünschter Nebeneffekte, z.B. von Tachicardie und Harnverhaltung. Ein typisches Beispiel für dieses Problem tritt bei der bei Intubationen erforderlichen Betäubung der Rachenschleimhaut auf, da der Patient in den meisten Fällen bereits eine Vielzahl von Medikamenten erhält, und die zusätzliche Verabreichung von Atropin die Möglichkeiten einer pharmakologischen Wechselwirkung beträchtlich erhöht. Als Folge dieser Schwierigkeiten ist die Verwendung von Lokalanaesthetika mittels topischer Administration bisher nur von geringem Nutzen.

15

Bei der Verabreichung als Injektionslösung verwendet man das Lokalanaesthetikum häufig in Verbindung mit einem gefäßverengenden Agens, z.B. Adrenalin und ähnlichen Substanzen, um so die Dauer der anaesthetischen Wirkung zu verlängern. Jedoch wirft auch die Verwendung dieser gefäßverengenden Mittel gewisse Probleme auf, z.B. Ischämie des betroffenen Gewebes, Verzögerung des Heilungsprozesses, systemische Effekte wie Tachicardie sowie Überstimulation des Zentralnervensystems und das Risiko allergischer Reaktionen.

20

30

35

1 Gesztes und Mezei (Anæsth.Analg. 1988, 67: 1079-81)  
beschreiben die Verwendung von in Liposomen verkapselten  
Analgetika zur topischen Applikation. Die Wirkung dieser  
Liposomen ist jedoch noch nicht zufriedenstellend.

5

In Anbetracht dieser Nachteile und der Vielzahl der mög-  
lichen Anwendungsgebiete war es die Aufgabe der vorlie-  
genden Erfindung, Lokalanaesthetika in einer Form bereit-  
zustellen, die sowohl ihre topische Anwendung, die

10

15

20

25

30

35

1 durch Aufbringen auf Haut oder Schleimhäute erfolgt, als auch ihre sub-  
kutane Anwendung ermöglicht, wobei unter kontrollierter Freisetzung des  
Wirkstoffs eine ausreichende Penetration sowie auch Dauer des anaesthe-  
tischen Effekts erzielt wird.

5 Die Aufgabenstellung wurde erfindungsgemäß durch ein zur topischen An-  
wendung geeignetes Mittel zur örtlichen Betäubung gemäß Anspruch 1 gelöst.  
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung  
dieses Mittels.

10 Lokalanaesthetika unterliegen alle demselben Wirkungsmechanismus, indem  
sie durch Betäubung der Nervenendigungen eine reversible, lokalisierte  
Schmerzlosigkeit hervorrufen. Beispiele <sup>erfindungsgemäß verwendbarer</sup> solcher Lokalanaesthetika sind  
Lidocain, Procain, Chlorprocain, Prilocain, Mepivacain, Etidocain, Bupi-  
vacain, Articain, Tetracain, Cocain, Dibucain, Butalinicain und Benoxinat.  
15 Bevorzugte Lokalanaesthetika sind Lidocain, Bupivacain und Articain.

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß Lokalanaesthetika durch die Haut  
aufgenommen werden können, wenn sie in Liposomen verpackt sind, die neben  
den Lipiden, die die Liposomendoppelschicht bilden, zusätzlich Tenside  
enthalten, insbesondere physiologisch verträgliche. Die Länge des  
20 anaesthetischen Effekts ist hierbei von genügender Dauer, um kleinere me-  
dizinische Eingriffe vornehmen zu können.

Als doppelschichtbildende Membrankomponenten werden zweckmäßig physiolo-  
gisch verträgliche natürliche Lipide, wie Steroide, Phospholipide, Sphingo-  
lipide und Glykolipide verwendet. Bevorzugte Verbindungen umfassen Cere-  
25 broside und Ceramide, natürliche Phosphocholine, Phosphatidsäuren oder  
Phosphatidylglycerole, sowie gegebenenfalls Lysophospholipide und Fett-  
säuren und ihre Derivate.

Die Art der zuzusetzenden Tenside hängt nur von ihrer physiologischen Ver-  
träglichkeit ab. Vorzugsweise werden Substanzen aus biologischen Quellen  
eingesetzt, z.B. Gallensäuren und ihre Derivate, Glukoside, Maltoside und  
Thioglukoside, Lysophospholipide, gegebenenfalls Antibiotika. Besonders  
bevorzugte Verbindungen sind Natriumcholat, Natriumdeoxycholat, Na-Glyko-  
30 cholat, Na-Taurocholat, Polyoxyäthylene, Brij 56 und Brij 76, sowie Tween  
80. Lipid (L) und Tensid (D) werden zweckmäßig in einem Molverhältnis L/D  
von 0,5 bis 40 eingesetzt, vorzugsweise 2 - 20, besonders bevorzugt 3,1  
bis 5,5. Die Menge des zu verkapselnden Lokalanaesthetikums beträgt zweck-  
35 mäßig 1 bis 10 Gewichtsprozent,

1 Erfindungsgemäß werden die Liposomen hergestellt, indem man die lipiden Membrankomponenten entweder als solche oder gelöst in einer geringen Menge eines physiologisch verträglichen, mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, z.B. Alkohol, mit einer wässrigen Lösung der Tenside kombiniert.

5 Die wässrige Lösung kann außerdem beispielsweise Salze oder Puffersubstanzen enthalten und z.B. eine physiologische Kochsalzlösung sein. Gegebenenfalls können weitere für die Liposomenherstellung übliche Zusatz- und Hilfsstoffe wie Gelbildner, Membranstabilisatoren und Konservierungsstoffe, z.B. Antioxydantien oder Antibiotika, sowie Oligopeptide und

10 Proteine, eingesetzt werden, die dem System zu jedem beliebigen Zeitpunkt entweder zusammen mit Lipiden und Tensiden oder aber getrennt von ihnen zugeführt werden können.

Die Vesikelbildung erfolgt durch Störung des Systems, indem man der erhaltenen heterogenen Mischung aus Lipiden und Tensiden mechanische Energie

15 zuführt. Dies kann z.B. durch Schütteln, Rühren oder durch andersartige Einwirkung von Scherkräften, z.B. durch Filtrieren erfolgen. Bevorzugt wird eine Störung des Systems mit Hilfe der Filtration. Man arbeitet hierbei vorzugsweise bei einem geringen Überdruck von 1 bis 6 bar. Der Porendurchmesser der Filter liegt zweckmäßig zwischen 0,1 und 0,8  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise

20 zwischen 0,15 und 0,3  $\mu\text{m}$ . Soll die Liposomenpräparation steril erhalten werden, so beträgt die obere Grenze des Porendurchmesser 0,22  $\mu\text{m}$ .

Es können beliebige Filtermaterialien, z.B. Membranen aus Zelluloseacetat oder Zellulosenitrat, aus reiner Zellulose, aus Nylon, aus Polycarbonat, oder aus Membranen auf anorganischer Basis eingesetzt werden. Auch anders

25 gestaltete Konstriktionen, z.B. poröse Gebilde können eingesetzt werden.

Die Herstellungstemperatur wird der Nutz- und Trägerstoffwahl angepaßt und zweckmäßig liegt zwischen 0 und 95 °C. Vorzugsweise arbeitet man in einem Temperaturbereich von 18 bis 70 °C; besonders bevorzugt für die Lipide mit fluiden Ketten ist der Temperaturbereich zwischen 18 und 38 °C, für die Lipide mit

30 geordneten Ketten zwischen 45 und 60 °C.

Der pH-Wert liegt zweckmäßig in einem Bereich von 1 bis 10. Vorzugsweise wird im pH-Bereich zwischen 5,5 und 8, besonders häufig zwischen 6,5 und 7,5 gearbeitet.

35 Die zu verkapselnden polaren Lokalanaesthetika werden zweckmäßig in der wässrigen Phase gelöst, sodaß ihr Einschluß spontan bei der Bildung der Liposomen erfolgt. Werden amphiphile oder lipophile Anaesthetika verwendet, so können diese schon im Laufe der Herstellung mit der Lipidlösung vermengt

1 werden. Die Verkapselung der Lokalanaesthetika kann jedoch auch nach der Herstellung der Liposomen erfolgen, indem man die fertige Liposomenpräparation unter mechanischer Agitation in das den Wirkstoff enthaltende Lösungsmittel bringt.

5 Erfindungsgemäß wurde nun überraschend gefunden, daß die Wirkungsdauer der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren liposomal verkapselten Lokalanaesthetika nicht nur gegenüber dem freien Lokalanaesthetikum verlängert ist, sondern auch im Vergleich mit Liposomenpräparationen, die nach bekannten Verfahren, z.B. durch Ultraschallbehandlung erzeugt wurden. Die erfindungsgemäß erzeugten Liposomen erlauben also nicht nur eine erhöhte Penetration des Lokalanaesthetikums durch die Haut und Schleimhäute, sondern sie stellen gleichzeitig auch ein verbessertes System zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung dar. Für die Wirkung des Mittels spielt hierbei ganz offensichtlich sowohl das bei der Bildung der Liposomen eingesetzte Tensid als auch die Art, Form, oder die Zusammensetzung der Liposomen eine wesentliche Rolle.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel zur örtlichen Betäubung kann grundsätzlich auf allen für die Lokalanaesthesie relevanten Anwendungsgebieten erfolgen. Beispiele sind die Verabreichung vor Injektionen, bei Verletzungen des Hals-Nasen-Ohrenbereichs, des Magen-Darmtrakts, des Genitalbereichs, des Urogenitalbereichs und bei Behandlung von Abszessen. Auch sämtliche dermatologischen Anwendungen kommen in Frage, insbesondere die Therapie chronischen tonischen, aber auch des phasischen Schmerzes.

25 Das erfindungsgemäße Mittel kann direkt als liposomale/wäßrige Suspension eingesetzt werden, wird aber zumeist in einer stabilen, zur medizinischen Anwendung geeigneten Formulierung zur Verfügung gestellt. Solche Formulierungen sind z.B. Hydrogele, Salben oder Lotionen. Die Verabreichung kann auch mittels transdermaler thermoplastischer Systeme, z.B. Pflastern erfolgen. In diesen können sich die Liposomen z.B. in sog. Penetrationskammern befinden.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1:

35 Proben liposomal verkapselten Lidocains, hergestellt mit unterschiedlicher Lipid- und Wirkstoffkonzentration, L-4, L-8, L-17 und L-20, wurden auf ihre betäubende Wirkung im Vergleich mit einer 2%igen Lösung von Lidocain

- 1 in 0,9%iger Kochsalzlösung untersucht. 0,9%ige Kochsalzlösung diente als  
weiterer Vergleich. Zwei Gruppen von je 8 Sprague-Dawley Ratten beiderlei  
Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 120 und 150 g wurden je 0,1 ml der  
verschiedenen Proben sowie der Kontrollsubstanzen topisch auf den Schwanz  
5 appliziert. Nach der Applikation wurde in Abständen von 5 Minuten die  
Zeit (in s) gemessen, nach der das Tier seinen Schwanz von einer heißen  
Quelle, die der Schmerzerzeugung diente, zurückzog. Die Ergebnisse sind  
in Tabelle 1 und in Abb. 1 dargestellt. Die statistische Signifikanz p  
wurde nach der Student-Verteilung berechnet, wobei
- 10 \* statistische Signifikanz ( $p = 0,01 - 0,05$ )  
\*\* hohe statistische Signifikanz ( $p = 0,001 - 0,01$ ) und  
\*\*\* sehr hohe statistische Signifikanz ( $p$  kleiner als 0,001) bedeuten.

15 Wie aus den Daten ersichtlich wird, ist der Unterschied zwischen der  
0,9%igen Kochsalzlösung und der 2%igen Lidocain-Lösung statistisch  
nicht signifikant. Hingegen wird mit allen Proben, die liposomal verkap-  
seltes Lidocain enthalten, eine Zunahme in Stärke und Dauer der anaesthe-  
tischen Wirkung beobachtet, die zwischen 10 und 20 Minuten nach der  
Applikation am deutlichsten und für die Proben L-17 und L-20 am höchsten  
20 ist.

Abb. 2 zeigt die Nettowerte nach Abzug der Reaktionszeiten, die für die  
0,9%ige Kochsalzlösung ermittelt wurden.

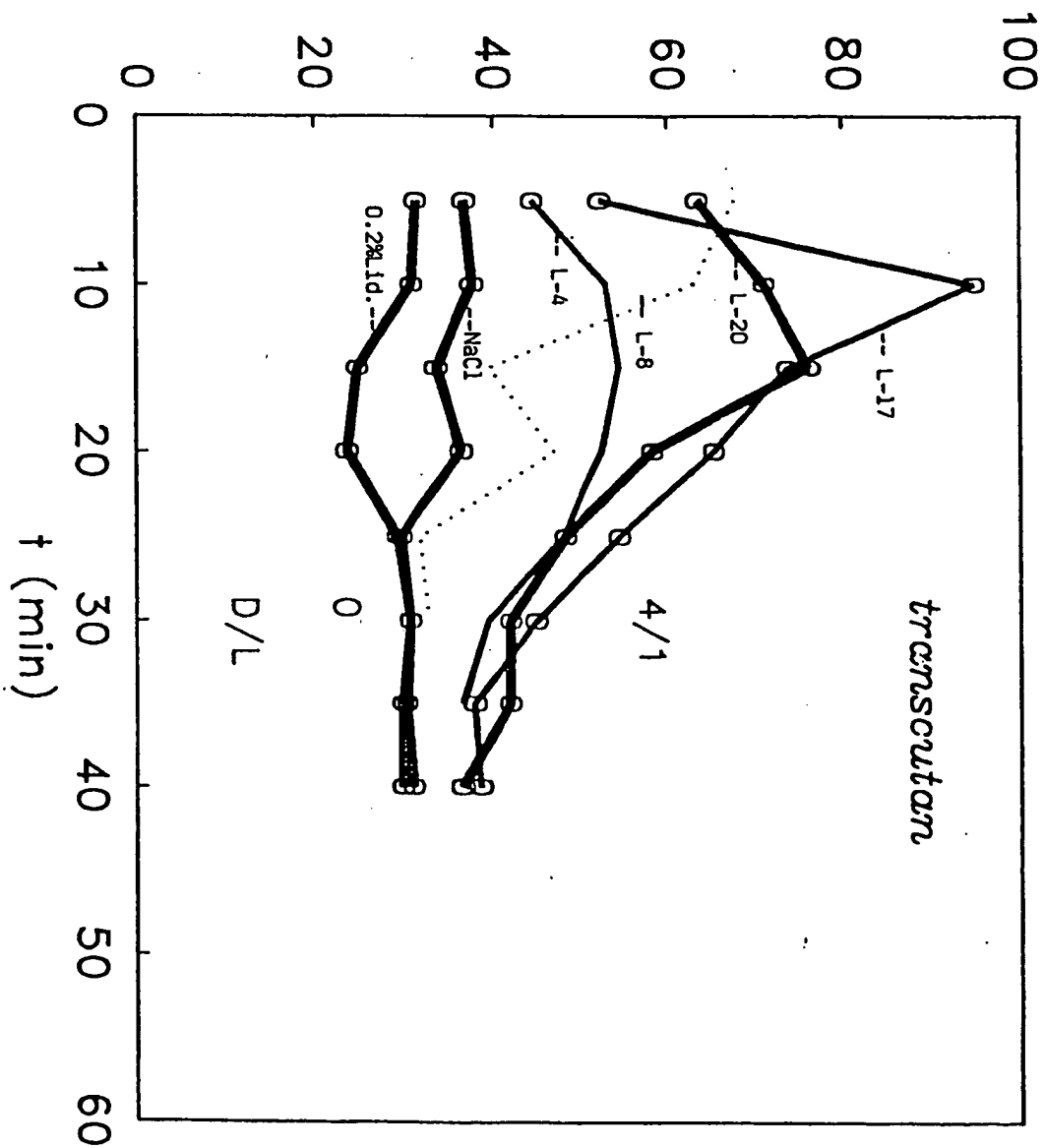
In allen folgenden Beispielen wurde jeweils die Probe L-20 eingesetzt.



M 13 · 12 · 91

Reaktionszeit auf Schmerz (s)

Abb. 1



1

5

10

15

20

25

30

35

Tabelle 1

Vergleich der Wirksamkeit lidocainhaltiger Liposomen mit Lidocainlösung (2%ig) bzw. 0,9%iger Kochsalzlösung.

L-4: 6% Lipid, 2% Lidocain; L-8: 4% Lipid, 2% Lidocain; L-17: 5% Lipid, 1,5% Lidocain; L-20: 6% Lipid, 2% Lidocain.

Zeit (Minuten)	0,9%ige Kochsalz- lösung	2%ige Lidocain- lösung	L-4	L-8	L-17	L-20
5	36,91 +/- 7,5 n=9	31,51 +/- 6,25 n=8	44,52 +/- 9,02 n=7	67,9 +/- 9,02 n=8 *	52,31 +/- 8,85 n=7	63,51 +/- 5,42 n=8 ***
10	37,82 +/- 2,06 n=8	30,98 +/- 4,68 n=10	52,87 +/- 9,63 n=9 *	63,12 +/- 11,51 n=8 *	94,56 +/- 4,69 n=6 ***	71,27 +/- 2,94 n=8 ***
15	33,82 +/- 1,89 n=5	24,87 +/- 2,75 n=9	54,37 +/- 8,21 n=8 **	39,51 +/- 3,66 n=6 **	74,02 +/- 3,40 n=8 ***	76,32 +/- 6,14 n=8 ***
20	36,55 +/- 1,73 n=7	23,70 +/- 2,30 n=9	52,36 +/- 5,9 n=8 ***	47,04 +/- 6,02 n=7 ***	65,36 +/- 5,05 n=9 ***	58,33 +/- 2,62 n=8 ***
25	29,81 +/- 1,46 n=6	29,42 +/- 2,66 n=8	48,01 +/- 5,10 n=8 **	32,15 +/- 5,81 n=7	54,51 +/- 5,45 n=8 **	48,32 +/- 3,38 n=7 **
30	30,90 +/- 1,11 n=5	30,90 +/- 1,12 n=4	39,45 +/- 6,78 n=8 *	33,04 +/- 4,0 n=8	44,98 +/- 4,06 n=8 *	42,0 +/- 2,82 n=7 ***
35	30,4 +/- 1,14 n=8		36,75 +/- 6,54 n=6		38,125 +/- 5,42 n=8 **	41,87 +/- 1,45 n=7 ***
40	31,24 +/- 1,20 n=7				38,58 +/- 3,94 n=8 **	36,72 +/- 1,83 n=8 ***

# Reaktionszeit auf Schmerz (s)

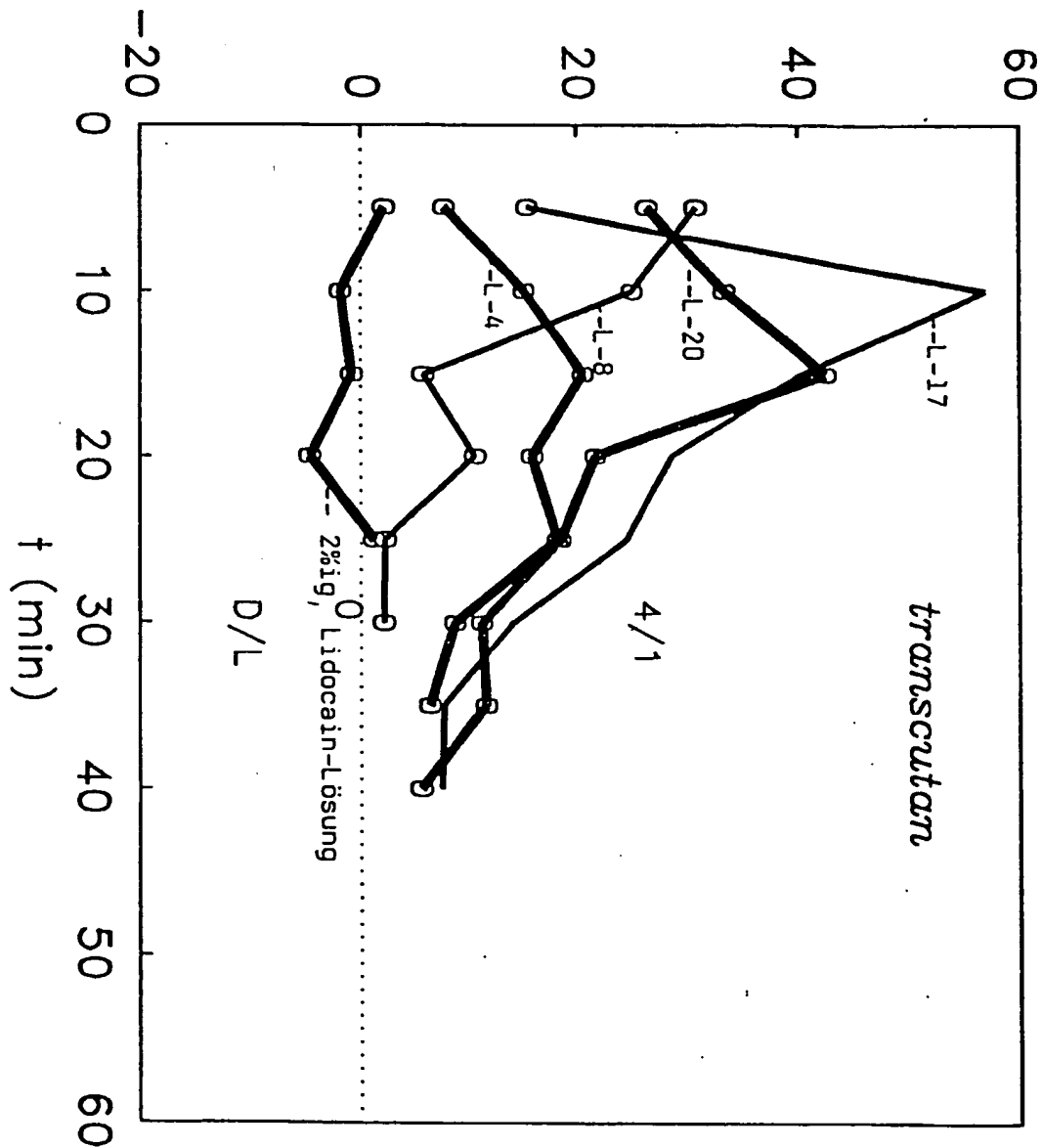


Abb. 2

Analgesie ist nicht für alle lidocainhaltigen Liposomen feststellbar. Die Kurve B in Abb. 3 zeigt, daß die Fähigkeit, Analgetika in die Tiefe der Haut zu tragen und Schmerzlosigkeit zu vermitteln, manchen Liposomen vergleichbarer Größe fehlt. Es müssen also besondere Liposomen mit richtiger Zusammensetzung benutzt werden.

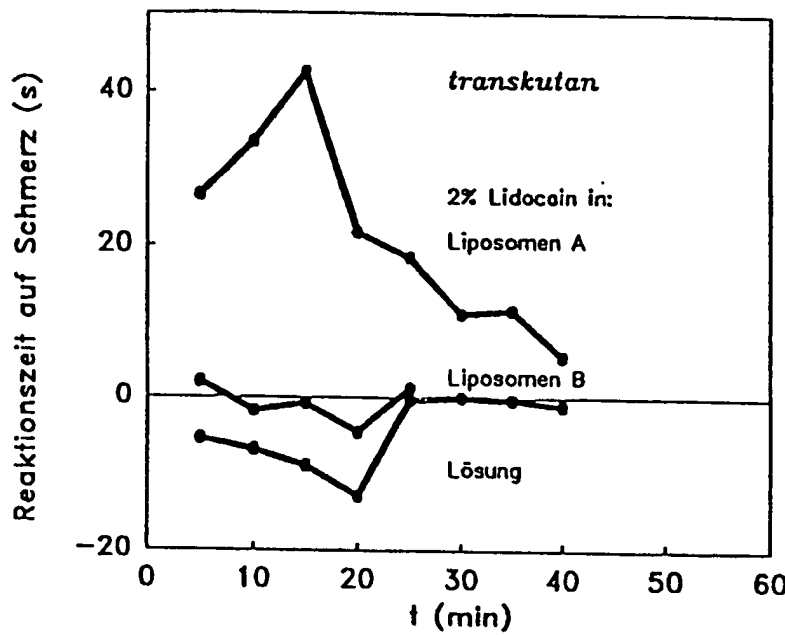


Abb. 3

Verlängerung der Reaktionszeit auf einen schmerzlichen Reiz am Schwanz der Ratte in Abhängigkeit von der Wirkzeit der topisch applizierten analgetischen Liposomen (Liposomen A = L-20). Durch Ultrabeschallung hergestellte Liposomen (Typ B) vermögen keine nennenswerte Effektverbesserung zu vermitteln. Der Effekt der erfindungsgemäß hergestellten, optimierten, cholathaltigen Liposomen geht eindeutig aus Tabelle 2 hervor.

Tabelle 2

Effekt der Cholatkonzentration auf die liposomenvermittelte Analgesie einer lidocainhaltigen (2%) Vesikelsuspension nach transkutaner Gabe im "tail-flick assay"

Molverhältnis NaChol/Lipid)	Wirkdauer/s		
	5 min	10 min	15 min
Lidocainlösung	31,5 +/- 7,5	31 +/- 4,5	25 +/- 2,5
Liposomen 1/1	44 +/-1,5	37 +/-1	34 +/-1,5
Liposomen 1/2	45,5 +/-5,5	37 +/-1	37 +/-1,5
Liposomen 1/4	63,5 +/- 5,5	71 +/-3	76,5 +/-6

- 1 Noch deutlicher wird diese Schlußfolgerung aus den bearbeiteten Daten ersichtlich wie in Abb. 4 dargestellt.

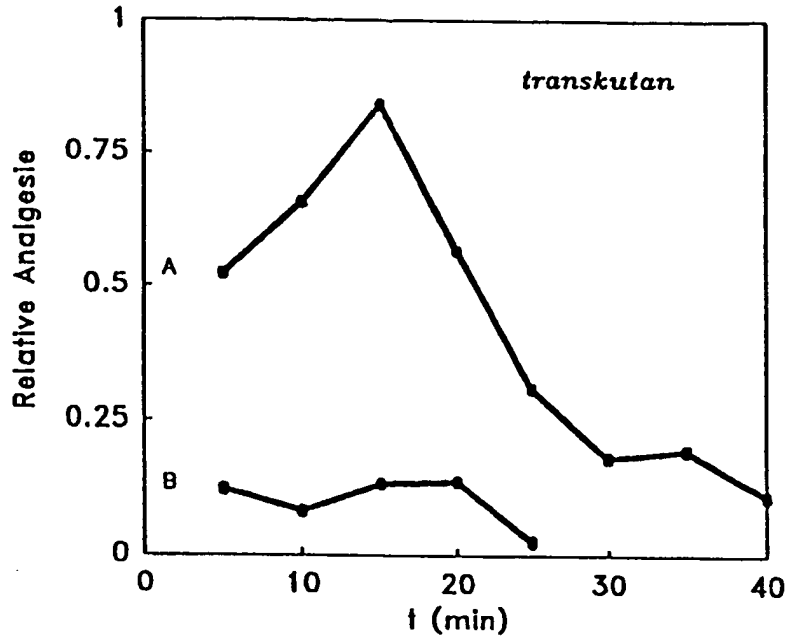


Abb. 4

- 20 Zeitabhängigkeit der relativen Dauer der liposomenvermittelten, lidocain-induzierten Regionalanalgesie des Rattenschwanzes (relativer Netto-Effekt). Die experimentellen Punkte wurden aus den Liposomen-Meßdaten durch Abzug der entsprechenden Lidocainlösungswerten, die in Abb. 3 dargestellt sind, gewonnen und auf Maximalwert von 62.2 s bezogen. Sie zeigen, daß bei vergleichbarer Vesikelgröße und Wirkstoffkonzentration lediglich die erfindungsgemäß hergestellten Liposomen eine nennenswerte Analgesie gewährleisten (A), ultrabeschallte Liposomen (B) dagegen nicht.

## Beispiel 2

- 30 Mit Hilfe von Liposomen erreichte Analgesie ist nicht auf spezielle Nozizeptoren beschränkt; die Ergebnisse unterschiedlicher Analgesieprotokolle sind qualitativ ähnlich. Die Reaktion der topisch analgesi-erten Versuchstiere ist ähnlich verzögert wie die Antwort auf einen Hitzereiz, wie aus dem Vergleich von Abb. 3 und Abb. 5 hervorgeht.

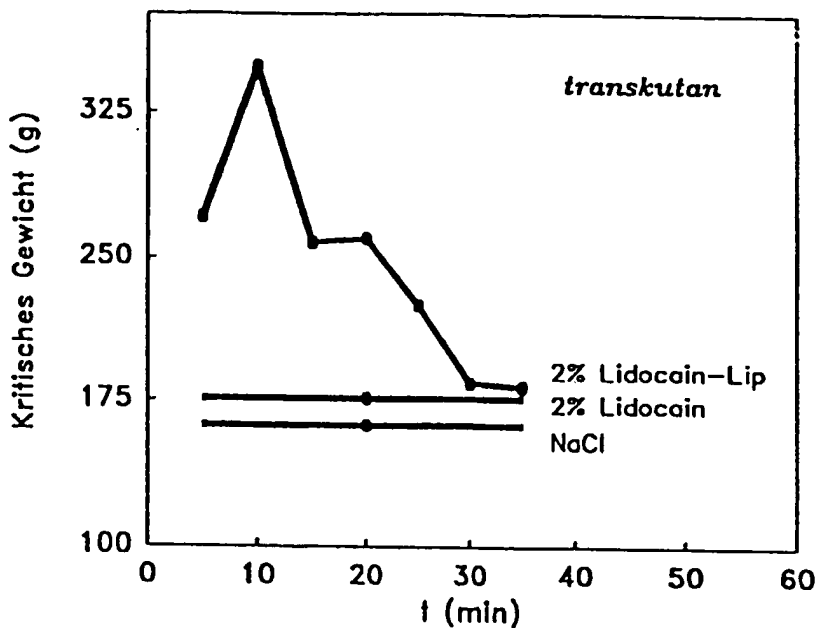


Abb. 5

Gewicht, das für eine Reaktion mit lidocainhaltigen Liposomen (L-20) behandelten Rattenschwanzes erforderlich ist, in Abhängigkeit von der Wirkdauer (Eagle-Carlson-Test). Während freie Lidocainlösung ineffizient ist, vermitteln analgetische Liposomen eine hohe Reizschwelle.

### Beispiel 3

Spritzt man lidocainhaltige, erfindungsgemäß hergestellte, Liposomen unter die Haut, zeigt sich, daß das liposomale Präparat auf eine komplexe Weise, quasi bimodal aktiv ist. Gleich nach der Verabreichung unterscheidet sich die Schmerzsuppression durch das liposomale Präparat kaum von der Wirkung des entsprechenden freien Wirkstoffs: die Analgesiestärke nimmt zunächst auf einer Zeitskala von Minuten monoton ab. Nachdem die Aktivität der reinen Wirksubstanz, die als Lösung s.c. appliziert wurde, auf ungefähr 50% abgefallen ist, steigt die analgetische Wirkung des liposomalen Präparates nochmals an. Später fällt die Schmerzunempfindlichkeit zwar wieder, bleibt aber über längere Zeit meßbar und weitaus ausgeprägter als im Falle einer einfachen Wirkstofflösung. Der liposomale Einschluß verlängert die Arzneimittelwirkung um ca. 300%. Eine Erklärung hierfür ist die allmähliche Freisetzung von eingeschlossenen Wirkstoffmolekülen aus den Liposomen in die Haut und zu den Nozirezeptoren, die in der Epidermis liegen.

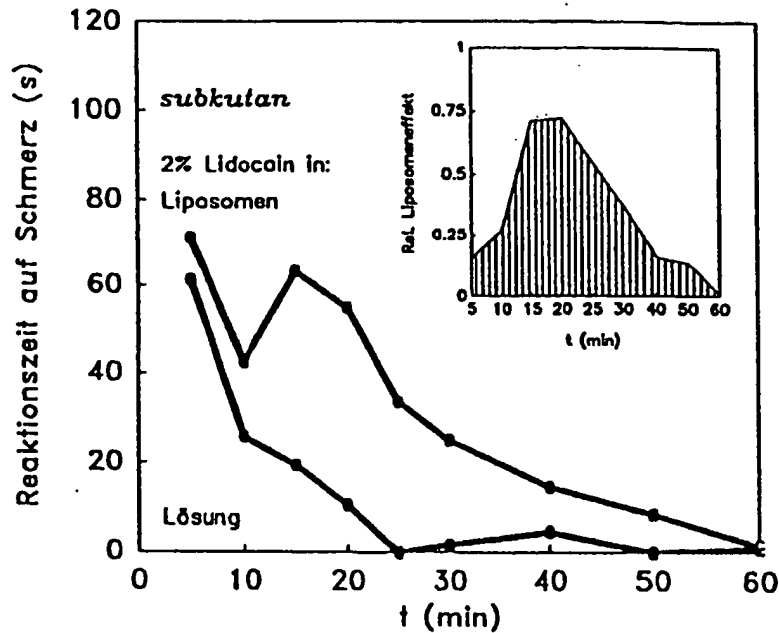


Abb. 6

Verlängerung der analgetischen Wirkung von s.c. applizierten lidocainhaltigen Liposomen (L-20) als Funktion der Wirkdauer im "flicker-test" am Rattenschwanz.

Die Unempfindlichkeit auf einen Schmerz, die durch eine subkutane Analgetikaverabreichung erzeugt wurde, klingt für die herkömmliche wässrige Wirkstofflösung bereits nach 10 Minuten weitgehend ab. Wird der Wirkstoff jedoch in Liposomen eingeschlossen und s.c. injiziert, verlängert sich die Analgesiedauer auf über 50 Minuten.

#### Beispiel 4

Die liposomenvermittelte Analgesie ist nicht nur auf Lidocain als Wirkstoff begrenzt. Es wurde mit der "pin-prick"-Methode die oberflächliche Schmerzempfindlichkeit und ihr Zeitverlauf am Arm des Menschen verglichen. Als Vorbehandlung wurde eine Liposomensuspension mit 4% Lidocain oder 7% Tetracain okklusiv für 25 Minuten appliziert. Die entsprechenden Daten sind in Abb. 7 dargestellt.

Die erfindungsgemäß hergestellten, anaesthetikahaltigen Liposomen eröffnen die Möglichkeit, mit ihnen eine Schmerztherapie einzuleiten, was die nachfolgenden Beispiele klinischer Anwendungen belegen.

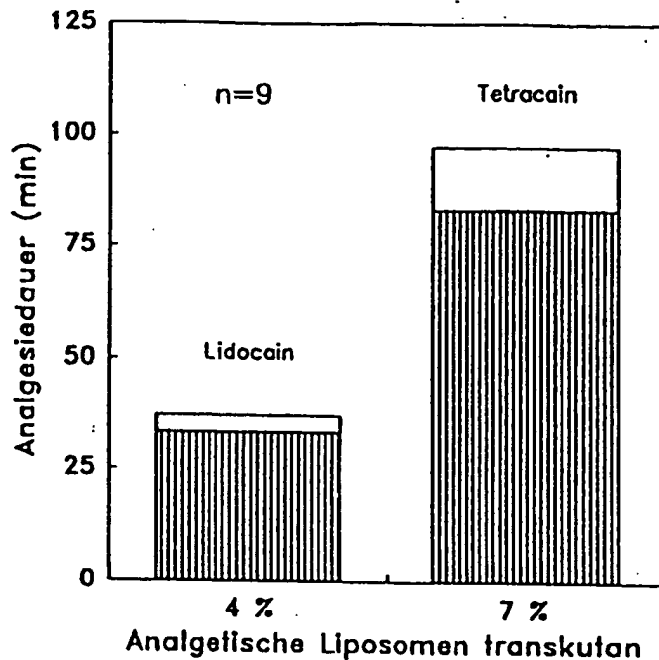


Abb. 7

Liposomenvermittelte, oberflächliche Analgesie am menschlichen Arm nach einer topischen Applikation für unterschiedliche Wirkstoffarten und Konzentrationen.

Wenig abhängig von der applizierten Wirkstoffmenge oder genauen chemischen Eigenschaften von Agenzien gewährleisteten Liposomen eine mehr als 30 Minuten andauernde Schmerzunempfindlichkeit. Die weißen Säulen geben die Standardabweichung an.

#### Beispiel 5

Die Patientin S.C., 65 Jahre, wurde 10 Jahre lang wegen einer rheumatischen Arthritis der kleinen Handgelenke mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt. Zuletzt bekam sie fast täglich Voltarenzäpfchen (Wirkstoff Natrium-Diclophenac). Aufgrund starker Schmerzen nahm sie um 18 Uhr ein Zäpfchen Voltaren. 30 Minuten später beobachtete sie am ganzen Körper einen Ausschlag. Ihr Gesicht schwoll an, sie geriet in Atemnot und verlor nach insgesamt 45 Minuten das Bewußtsein. Sie wurde in eine Reanimationsklinik eingeliefert, wo man alle Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks feststellte. Die Patientin wurde reanimiert. In einem allergischen Provokationstest drei Wochen später wurde eine sehr ausgeprägte Empfindlichkeit des respiratorischen Systems konstatiert. Diagnose: intrinsisches Asthma. Infolgedessen wurde der Patientin der Gebrauch von allen nichtsteroidalen Antirheumatika verboten.

Die Rheumaschmerzen der Patientin wurden jedoch so stark, daß sie die Behandlung mit einem kampferhaltigen Therapeutikum anfang. Nach ersten Zei-



1 chen einsetzender allergischer Reaktion mußte sie diese Schmerzbehandlung<sup>3a...</sup> sofort einstellen.

Es wurde entschieden, der Patientin mit einer möglich sanften, lokalen Schmerzbehandlung mit Liposomen zu helfen. Sie erhielt eine lidocain-  
5 haltige Liposomensuspension (4% Lidocain-Hydrochlorid, 5% Lipid) in einem Sprühgefäß und wurde angewiesen, diese im Bedarfsfall topisch zu applizieren.

Wenn die Schmerzen nach subjektiver Betrachtung unerträglich wurden, sprühte die Patientin einen dünnen, analgetikahaltigen Liposomenfilm  
10 auf die Hautoberfläche des entzündeten Areals. Ein einmaliger Auftrag war nach dem Bericht der Patientin wirkungslos. Eine dreimal wiederholte Therapie in ca. 2-3 minütigen Abständen gewährleistete jedoch eine Schmerzfreiheit, die nach ca. 10 Minuten einsetzte und mindestens 3 Stunden anhielt. Die Gelenkschwellung flaute leicht ab.

15 Die Patientin führt seit nunmehr 3 Monaten ein wesentlich beschwerdefreieres Leben.

#### Beispiel 6

20 Patient R.S., 42 Jahre, litt an AIDS im Terminalstadium. Seine Krankheit wurde durch Zytomegaloviren- und Pilzinfektionen kompliziert; diese wurden causal behandelt.

Aufgrund einer begleitenden, schweren Diarrhoe waren das perianale Areal sowie der Anus des Patienten stark entzündet und extrem schmerzhaft. Die  
herkömmliche Schmerzbehandlung war nicht möglich; eine rektale Applikation  
25 kam wegen der lokalen Entzündung und Diarrhoe nicht in Frage; die perorale Anwendung war auf Grund der Gastroenterocolitis unmöglich. Die einzig durchführbare Begleittherapie war somit eine Behandlung mit Valium und Beruhigungsmitteln. Das chronische Leiden raubte dem Patienten den Schlaf und führte zu schweren physischen Störungen und stark verminderter Lebens-  
30 qualität. Dieser Zustand dauerte zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Liposomen bereits 4 Monate.

Auf eigenen Wunsch erhielt der Patient eine gebrauchsfertige Suspension von 4% Lidocainhydrochlorid oder 2% Tetracain in Liposomen, die für die transkutane Anwendung optimiert waren. Diese wurden von dem Patienten  
35 jeden Abend auf eine Kompresse getropft, einseitig mit Kunststoff-Folie abgedeckt und perianal angebracht; die Applikationsdauer betrug in der Regel 30-40 Minuten.

Bereits in der ersten Nacht nach der Anwendung von analgetikahaltigen

1 Liposomen konnte der Patient 7 Stunden ohne Unterbrechung schlafen. Die Ergebnisse der Schmerzbehandlung waren auch in der Folgezeit ähnlich gut. Bis zu seinem Tode 3 Monate später war der Patient von seinem Begleit-  
leiden weitgehendst befreit.

5  
Beispiel 7  
Patient J.R.C. leidet seit 7 Jahren an posttherapeutischer Neuralgie. Er wurde mit einer Liposomensuspension, die 1% Tetracainbase enthält, für 40 Minuten okklusiv behandelt. Der Patient war schmerzfrei für 36 Stunden.

10  
Beispiel 8  
Patient C.M.F. spürt seit 5 Jahren starke Schmerzen im Amputationsstumpf. Lokale Applikation von 4% Tetracain in optimierten Liposomen unter Okklusion für 25 Minuten. Nach 1 Stunde setzt die Analgesie für 4 Stunden ein.

15

20

25

30

35

Patentansprüche:

1. Lokalanaesthetika enthaltende Liposomen zur topischen Anwendung bei örtlichen Betäubungen, dadurch erhältlich, daß man natürliche oder künstliche biokompatible Lipide entweder als solche oder gelöst in einer geringen Menge eines physiologisch verträglichen, mit Wasser mischbaren Lösungsmittels mit einer wäßrigen Lösung eines physiologisch verträglichen Tensids kombiniert und die Liposomenbildung in der so erhaltenen heterogenen Mischung durch Zufuhr mechanischer Energie oder in anderer an sich bekannter Weise einleitet, wobei die Verkapselung des Lokalanaesthetikums, sofern dieses mit der Lipidlösung vermenget ist oder sich zusammen mit dem Tensid in wäßriger Lösung befindet, entweder spontan bei der Liposomenbildung oder aber bei Abwesenheit des Wirkstoffes im Ausgangsgemisch nach der Liposomenbildung erfolgt.
2. Liposomen nach Anspruch 1, dadurch erhältlich, daß das Lokalanaesthetikum Lidocain, Tetracain, Bupivacain oder Articain ist.
3. Liposomen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch erhältlich, daß die natürlichen Lipide ausgewählt sind aus Sterolen, Steroiden, Phospholipiden, Sphingolipiden und Glykolipiden, insbesondere Cerebrosiden, Ceramiden und Phosphatidylcholin.
4. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch erhältlich, daß die Tenside ausgewählt sind aus Gallensäuren und ihren Derivaten, Polyoxyäthylentensiden, Maltosiden, Glukosiden und Thioglukosiden, oder aus der Tween oder Brij-Reihe.
5. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch erhältlich, daß die Tenside ausgewählt sind aus

- 1 Na-Cholat, Na-Deoxycholat, Na-Glykocholat, Na-Taurocholat,  
Brij 56, Brij 76, oder Tween 80.
- 5 6. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5,  
dadurch erhältlich, daß das molare Verhältnis von Lipiden  
zu Tensiden 0,5 bis 40, vorzugsweise 2-20, besonders  
bevorzugt 3,1 bis 5,5, beträgt.
- 10 7. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch erhältlich, daß die Liposomenbildung durch Fil-  
tration oder leichte mechanische Beanspruchung der hetero-  
genen Mischung erfolgt.
- 15 8. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7,  
dadurch erhältlich, daß die Filtration bei einem geringen  
Überdruck, insbesondere 1-6 bar erfolgt.
- 20 9. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8,  
dadurch erhältlich, daß die Porengröße des Filters 0,1  
bis 0,8  $\mu\text{m}$ , insbesondere 0,15-0,3  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt  
0,18-0,22  $\mu\text{m}$  beträgt.
10. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7,  
dadurch erhältlich, daß die Liposomenbildung durch Schüt-  
teln, Rühren oder Homogenisieren des Ausgangsgemisches  
erfolgt.
- 30 11. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10,  
dadurch erhältlich, daß mindestens einer der üblichen  
Hilfs- oder Zusatzstoffe, vorzugsweise Gelbildner, Mem-  
branstabilisatoren oder Konservierungsmittel zugegeben  
wird.

1

## ZUSAMMENFASSUNG

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Lokalanaesthetika enthaltende Liposomen zur topischen Anwendung bei örtlichen Betäubungen, die man durch Kombination biokompatibler Lipide und physiologisch verträglicher Tenside erhält, wobei die Liposomenbildung aus der heterogenen Mischung durch Zufuhr mechanischer Energie oder in anderer an sich bekannter Weise erfolgt.

10

15

20

30

35